

**UNTERSUCHUNG ÜBER DIE HÄUFIGKEIT
VON MALIGNOMEN BEI DIABETES MELLITUS**

WALTER VOHBURGER

1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554807_0055

Aus der 3. Medizinischen Abteilung des
Akademischen Lehrkrankenhauses München-Neuperlach
Vorstand: Prof. Dr. P. Dieterle

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE HÄUFIGKEIT
VON MALIGNOMEN BEI DIABETES MELLITUS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Walter Vohburger

aus

München

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:
mitberichterstatter

Prof. Dr. P. Dieterle
Prof. E. Buchborn

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

06.12.84

Herrn Prof. Dr. P. Dieterle danke ich für die
Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt auch seiner Sekretärin
Frl. Krüger.

Weiterhin möchte ich den Damen im Archiv des
Krankenhauses Neuperlach für ihre freundliche
Unterstützung und Herrn Dr. Eissner für die
statistische Beratung danken.

Meiner lieben Frau
in Dankbarkeit gewidmet

GLIEDERUNG

EINLEITUNG

METHODEN

ERGEBNISSE

- I. Malignomhäufigkeiten bei der Referenz- und der Diabetikergruppe, Altersverteilung
- II. Dauer der Diabeteserkrankung vor Malignomdiagnose
- III. Einführung einer neuen Referenzprobe
Einflüsse auf die Malignomhäufigkeit bei Diabetikern:
 1. Durch die Anzahl der Diabetes-Komplikationen
 2. Durch den Ernährungszustand
 3. Durch die Diabetestherapie
 4. Durch die Diabeteseinstellung

Diskussion

- Ad Ergebnisse
- I.
 - II.
 - III.

Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

EINLEITUNG

Seit der Diabetes mellitus bekannt ist, werden Beziehungen zwischen ihm und der Karzinomerkrankung hergestellt, insbesondere, da es sich in beiden Fällen um chronische, mit Störungen des Kohlehydratstoffwechsels einhergehende Krankheiten handelt. Schon zu Beginn dieses Jahrhunderts vermutete man eine Häufung des Krebses bei Diabetikern (zit.n. 6). Diese Ansicht wird für einige Karzinomarten, z.B. im weiblichen Genitalbereich, auch heutzutage vertreten (10, 14). Andererseits wird aber auch das Gegenteil für möglich gehalten, nämlich, daß die Zuckerkrankheit einen hemmenden Einfluß auf die Entstehung eines Malignomes ausübt (3, 6, 19, 20). Diese Unterschiede liegen wohl in der Auswahl der Patienten nach Alter, rassischer Zugehörigkeit und Exposition karzinogener Noxen, hauptsächlich aber in der veränderten Lebenserwartung der Diabetiker, die ja früher ihren Krebs wegen der erhöhten Sterblichkeit an den Folgeerscheinungen des Diabetes mellitus gar nicht mehr erlebten, wie WICKLMAYR und MEHNERT 1980 darstellten (25).

Auch die vorliegende Untersuchung kann keinen Anspruch auf eine allgemeine Gültigkeit erheben. Sie soll die Verhältnisse im durchgearbeiteten Patientengut am Krankenhaus Neuperlach in Bezug auf die Fragestellung Syntropie, Dystropie oder Neutropie von Diabetes mellitus und Malignomen widerspiegeln.

METHODEN

Am städtischen Krankenhaus München-Neuperlach wurden 1984 Diabetes mellitus-Patienten, die dort in den Jahren 1976 bis 1980 auf der Abteilung für Innere Medizin in Behandlung waren, ermittelt. In diesem Krankengut konnte man nun die Frequenz an Malignomen feststellen. Mit Hilfe einer Tabelle wurden für die Fragestellung der Koinzidenz von Karzinom und Zuckerkrankheit wichtig erscheinende Parameter erfaßt. Diese Tabelle enthält für jeden Patienten die folgenden Daten: Name, Vorname, Geburtsdatum, Größe, Gewicht, Alter, Zeitpunkt der Diabetes mellitus-Diagnose, Einstellung, Therapie und Komplikationen des Diabetes und das Auftreten eines Komas; ferner wurden für aufgetretene Malignome Lokalisation, Art, Diagnosezeitpunkt und Angaben über die Diagnosesicherung festgehalten. Dabei wurden nicht als gesichert diagnostizierte Karzinome gemäß dem Eindruck, der nach Durchlesen der Krankenakte entstand, als solche, bzw. nicht als solche eingestuft. Nun wurden die Malignome gemäß ihrer Lokalisation aufgelistet, um so ihre Häufigkeit mit der Häufigkeit von Malignomen bei Nicht-Diabetikern vergleichen zu können. Hierbei wurden Malignome, die bereits vor dem Auftreten der Zuckerkrankheit vorhanden waren, aus naheliegenden Gründen nicht mitberücksichtigt. Seltene Krebslokalisationen oder Metastasen unbekannter Herkunft wurden unter einer Rubrik "Sonstige" zusammengefaßt. Weiterhin wurden mit Hilfe der Tabelle noch andere Parameter wie Lebensalter, Diabetesdauer, Komplikationshäufigkeit und Diabetestherapie und -einstellung auf ihre eventuelle Beziehung zur Krebserkrankung untersucht.

In der Arbeit wurden zwei verschiedene Referenzproben verwendet. Auf deren Zusammensetzung wird erst an entsprechender Stelle im Abschnitt "Ergebnisse" näher eingegangen. Die Frage nach ihrer Berechtigung bzw. Relevanz wird in der Diskussion besprochen werden.

ERGEBNISSE

I.

Zur Erstellung der Referenzprobe wurden 2017 Patienten des Jahres 1979 herangezogen. Von diesen litten 529 an einem Diabetes mellitus, so daß 1488 für die Referenzgruppe übrig blieben. Diese teilten sich in 823 Frauen und in 665 Männer auf. Davon waren wiederum 70 Frauen und 66 Männer von einem Malignom befallen. Die Aufteilung in die verschiedenen Malignomarten soll durch folgende Tabelle zusammengefaßt und veranschaulicht werden.

	männlich		weiblich		gesamt	
	I	II	III	IV	V	VI
		‰		‰		‰
Magen	5	7,5	8	9,7	13	8,7
Kolon und Sigma	1	1,5	7	8,5	8	5,4
Rektum	3	4,5	2	2,4	5	3,4
Pankreas	1	1,5	0	0	1	0,7
Bronchien	22	33,1	1	1,2	23	15,4
Prostata	9	13,6	-	-	9	6
Mamma	-	-	12	14,6	12	8,1
Uterus	-	-	2	2,4	2	1,4
Ovar	-	-	2	2,4	2	1,4
Leber	2	3	0	0	2	1,4
Gallenblase	2	3	3	3,6	5	3,4
Harnblase	2	3	1	1,2	3	2

	I	II	III	IV	V	VI
		‰		‰		‰
Schilddrüse	2	3	2	2,4	4	2,7
Haut	2	3	6	7,3	8	5,4
Hypernephrom	1	1,5	2	2,4	3	2
Plasmozytom	2	3	3	3,6	5	3,4
Sonstige	12	18	19	23,1	31	20,8
Zusammen	66	99,2	70	85,1	136	91,4

Tab. 1: Darstellung der Referenzprobe

Spalte I: Fallanzahl der männl. Malignompatienten

Spalte II: Deren Anteil an den 665 Referenzprobenmännern in Promille

Spalte III: Fallanzahl der weibl. Malignompatienten

Spalte IV: Deren Anteil an den 823 Referenzprobenfrauen in Promille

Spalte V: Fallanzahl der männl. und weibl. Malignompatienten

Spalte VI: Deren Anteil an den 1488 Referenzprobenpersonen in Promille

Zur Verdeutlichung der Altersverteilung der 136 Patienten der Referenzprobe sei folgender Graph angeführt. Es ist das jeweilige Lebensalter zum Zeitpunkt der Malignomdiagnose aufgenommen.

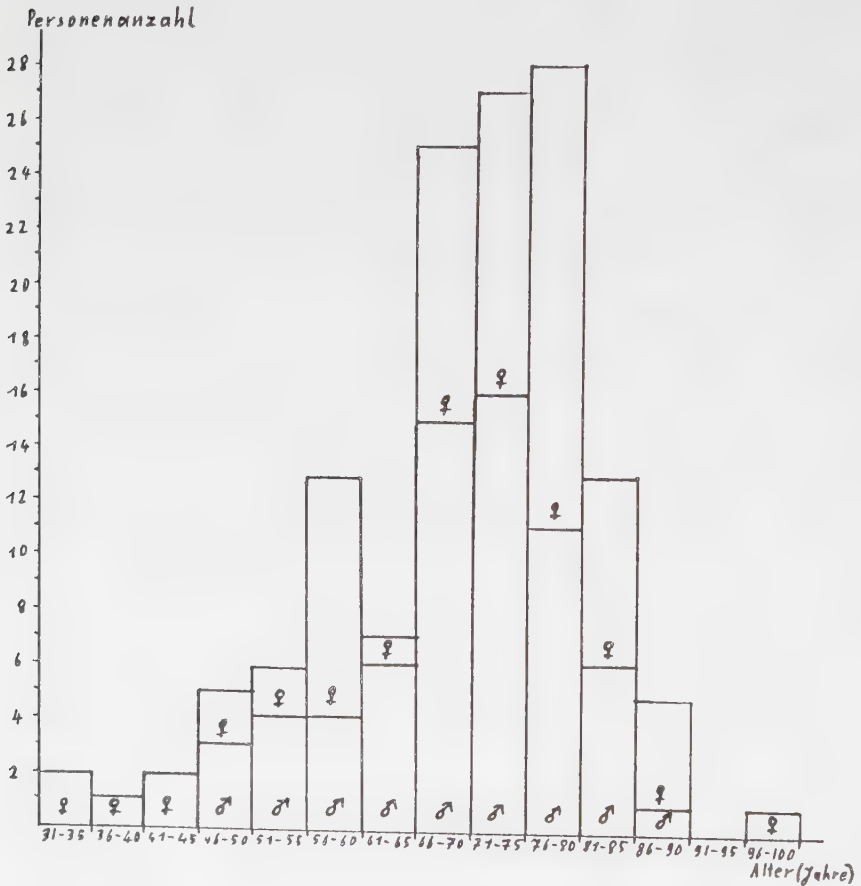


Abb. 1: Altersverteilung der Referenzprobe

Das Durchschnittsalter der Männer betrug 69,2 Jahre, das der Frauen 69,3 Jahre.

Aus den Stationen des Krankenhauses Neuperlach, denen auch die Referenzproben entstammen, wurden 1984 Diabetes mellitus-Kranke ermittelt. Von diesen 1269 Frauen und 715 Männern waren 79 Frauen und 48 Männer zusätzlich an einem Malignom erkrankt. Die Unterteilung in die verschiedenen Krebsarten soll nun ebenfalls durch eine Tabelle dargestellt werden.

	männlich		weiblich		gesamt	
	I	II ‰	III	IV ‰	V	VI ‰
Magen	4	5,6	10	7,9	14	7,1
Kolon und Sigma	4	5,6	6	4,7	10	5
Rektum	2	2,8	4	3,2	6	3
Pankreas*	2	2,8	3	2,4	5	2,5
Bronchien	12	16,8	1	0,8	13	6,6
Prostata	5	7	0		5	2,5
Mamma	0		11	8,7	11	5,5
Uterus	0		7	5,5	7	3,5
Ovar	0		3	2,4	3	1,5
Leber	5	7	0		5	2,5
Gallenblase	1	1,4	3	2,4	4	2
Harnblase	2	2,8	0		2	1
Schilddrüse	0		6	4,7	6	3
Haut	0		6	4,7	6	3
Hypernephrom	1	1,4	1	0,8	2	1

*Patienten mit Pankreatitis lagen nicht vor.

	männlich		weiblich		gesamt	
	I	II	III	IV	V	VI
		‰		‰		‰
Plasmozytom	1	1,4	2	1,6	3	1,5
Sonstige	+ 9	12,6	+ 16	12,6	+ 25	12,6
Zusammen	48	67,1	79	62,3	127	64,0

Tab. 2: Darstellung der Diabetiker mit Malignom

Spalte I: Fallanzahl der männl. Malignomdiabetiker

Spalte II: Deren Anteil an den 715 männl. Diabetikern in Promille

Spalte III: Fallanzahl der weibl. Malignomdiabetiker

Spalte IV: Deren Anteil an den 1269 weibl. Diabetikern in Promille

Spalte V: Fallanzahl der männl. und weibl. Malignomdiabetiker

Spalte VI: Deren Anteil an den 1984 Diabetikern.

Zur Verdeutlichung der Altersverteilung der 127 Diabetiker mit Malignom sei wiederum eine graphische Darstellung angeführt. Auch hier ist das jeweilige Lebensalter zum Zeitpunkt der Malignomdiagnose verwendet worden.

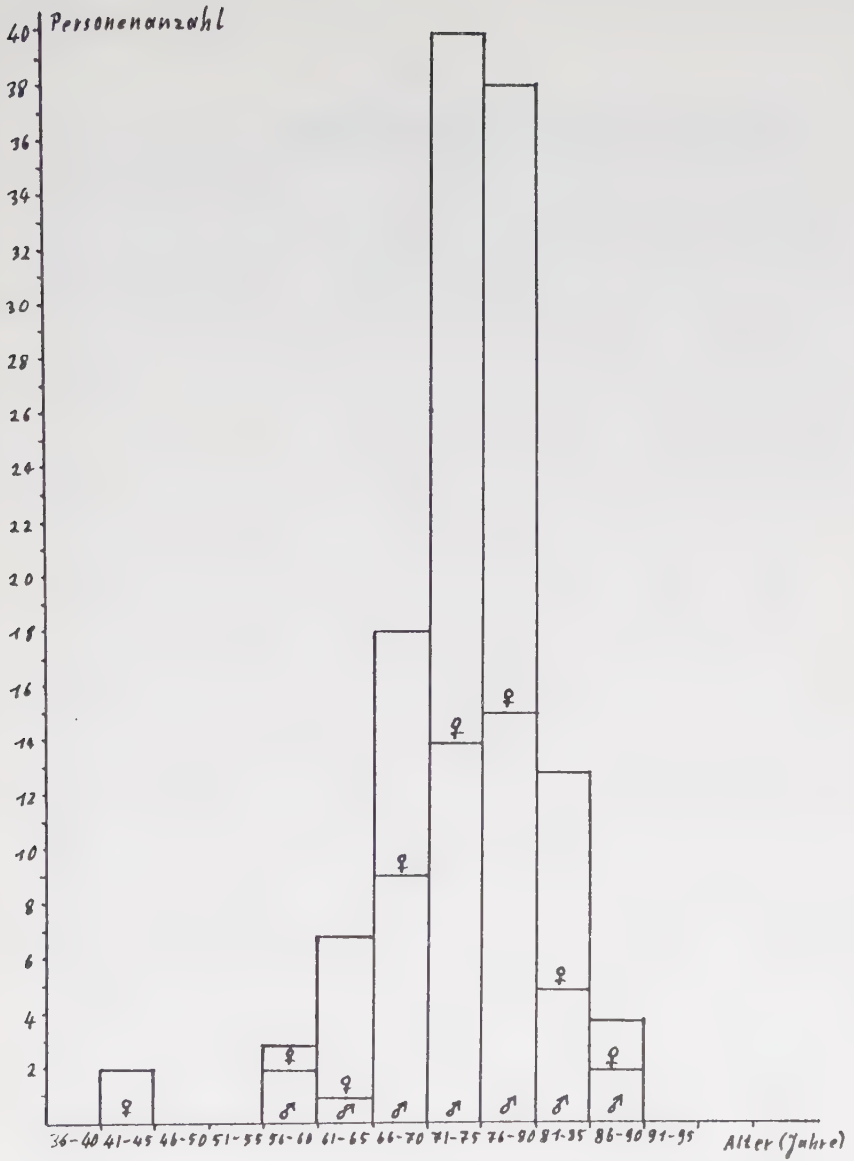


Abb. 2: Altersverteilung der Diabetiker mit Malignom

Das Durchschnittsalter der Männer betrug 74,5 Jahre,
das der Frauen 73 Jahre.

Zusammenfassend ergibt sich folgender Überblick:

Weiblich:

Nicht Diabetiker: 823, davon mit Malignom: 70 = 8,5 %

Diabetiker: 1269, davon mit Malignom: 79 = 6,2 %

Männlich:

Nicht Diabetiker: 665, davon mit Malignom: 66 = 9,9 %

Diabetiker: 715, davon mit Malignom: 48 = 6,7 %

II.

Bei Patienten mit zuverlässig erscheinenden Angaben über ihren Krankheitsbeginn wurde der Zeitraum zwischen der Diagnose des Diabetes mellitus und der Diagnose der Krebserkrankung festgehalten. Diese Zeitintervalle werden in der nun folgenden Tabelle für jede Malignomlokalisation gesondert und unter gleichzeitiger Angabe von Standardabweichung σ und Mittelwert Mw. aufgeführt. Die verwendete Zeiteinheit ist das Jahr.

	σ	Mw.
Magen: 0, 0, 0, 2, 5, 8, 10, 10, 12, 18	6,1	6,5
Kolon und Sigma: 0, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9	3,1	4,0
Rektum: 0, 3, 8, 10, 11, 40	13,1	12,4
Pankreas: 1, 1, 3, 4, 4	1,5	2,6
Bronchien: 0, 0, 0, 1, 1, 2, 3, 12, 14	5,4	3,7
Prostata:		
Mamma: 0, 0, 0, 0, 4, 5, 6, 10	3,8	3,1
Uterus: 0, 0, 2, 10, 15	6,8	5,4
Ovar:		
Leber: 2, 8, 10, 13	4,6	8,25
Gallenblase: 0, 7, 8, 20	8,3	8,8
Harnblase:		
Schilddrüse: 6, 10		
Haut: 7, 13, 14	3,8	11,3
Hypernephrom:		
Plasmozytom:		
Sonstige: 0, 0, 0, 0, 1, 1, 2, 2, 3, 3, 5, 6, 6, 7, 8, 9, 10, 12	3,8	4,2

Tab. 3: Diabetesdauer vor Malignombeginn in Jahren

III.

Für die nun folgenden Untersuchungen wurde aus den "Nur-Diabetikern" ein Patientengut ausgewählt, das den "Malignom-Diabetikern" in Alters- und Geschlechtsaufteilung genau entspricht.

1. Zunächst interessierte die Frage, ob die Zuckerkranken mit einer hohen Anzahl an Diabeteskomplikationen ein anderes Risiko haben an Krebs zu erkranken, als die mit weniger Komplikationen. Dazu wurde die Häufigkeit der Komplikationen bei den "Nur-Diabetikern" mit der bei den "Malignom-Diabetikern" verglichen.

	Nur-D.m.	Malignom-D.m.
Herzinsuffizienz:	78	86
Koronare Herz-Erkrankung:	36	38
Hypertonus:	52	37
Arterielle Verschluß-Krankheit:	16	21
Gefäßsklerose:	37	23
Renale Komplikationen:	11	26
Retinopathie:	3	10
Hyperuricämie:	15	18
Infekte:	+ 36	+ 44
	284	303

Tab. 4: Häufigkeit von Diabeteskomplikationen.

Erfaßt sind die jeweiligen Fallanzahlen.

2. Im weiteren wurde untersucht, ob bei Diabetikern mit einer Krebserkrankung eine Adipositas eine andere Häufigkeit aufweist als bei Diabetikern ohne Krebs. Dabei ergaben sich folgende Zahlen:

Von den 127 "Malignom-Diabetikern" waren 44 in einem adipösen und weitere 44 in einem reduzierten bis kachektischen Zustand. In der Vergleichsgruppe der "Nur-Diabetiker" waren 37 Patienten adipös und 19 reduziert bis kachektisch.

3. Die Möglichkeit eines Einflusses der Diabetestherapie auf die Häufigkeit von Malignomen bei Zuckerkranken soll durch die unten angeführten Daten beleuchtet werden. Hierbei wird der Anteil der jeweiligen Personen pro Therapieart in Prozent angegeben. Diese ist in Insulin-, orale (Biguanide, Sulfonylharnstoffe) und Diättherapie aufgeteilt, wobei zu beachten ist, daß die Kategorie Diät nur Kranke mit alleiniger Diätbehandlung enthält, während die Kategorie oral auch Kranke erfaßt, die zusätzlich zu ihren oralen Antidiabetika eine Diät einhalten. Analoges gilt für die Spalte Insulin.

Therapieart:	Diät	Oral	Insulin		
Nur-Diabetiker:	41,7 %	39,8 %	18,5 %	=	100 %
Malignom-Diabetiker:	36,7 %	40,8 %	22,5 %	=	100 %

4. Zuletzt soll nun noch eine eventuelle Wirkung der Diabeteseseinstellung auf die Malignomfrequenz bei Zuckerpatienten geprüft werden. Dazu wurde die Zuckereinstellung, wegen der nur kurzfristig während des Klinikaufenthaltes genau kontrollierbaren Blutzuckerwerte, vereinfachend in die Kategorien "schlecht" und "gut" d.h. auch "zufriedenstellend" eingeteilt.

Einstellung:	gut	schlecht
Nur-Diabetes:	59,2 %	40,8 %
Malignom-Diabetes:	63,2 %	36,8 %

DISKUSSION

Ad I.

Wie schon angekündigt, soll an dieser Stelle auf die Referenzprobenwahl eingegangen werden. Zunächst sollte hierfür der "Krebsatlas der BRD" von Rainer FRENTZEL-BEYME (5) herangezogen werden. Dieser weist jedoch eine Reihe von Nachteilen auf. Erstens gilt dort der Todesfall als stellvertretend für den Neuerkrankungsfall, da dessen Erfassung infolge des Fehlens von Krebsregistern nicht möglich war. Zweitens sind zusätzliche Erkrankungen wie z.B. ein Diabetes mellitus nicht aufgeführt. Drittens enthält er nur die häufigsten Krebsmanifestationen und viertens bezieht er sich jeweils auf ein Bundesland, in unserem Falle also auf ganz Bayern und nicht etwa nur auf München oder gar auf ein einzelnes Krankenhaus. Interessehalber sei hier dennoch eine kurze Vergleichstabelle aufgeführt. Es wurden nur Fälle berücksichtigt, die älter als 64 Jahre waren. Die Angaben erfolgen in Promille.

Malignome:	Krebsatlas		Krankenhaus Neuperlach	
	in ‰ der Einwohner		in ‰ der Diabetiker	
	♀	♂	♀	♂
Magen	2,21	3,49	10,42	10,58
Kolon	1,07	1,47	7,81	10,48
Rektum	0,53	1,12	5,21	7,94
Pankreas	0,41	0,66	3,91	5,29
Lunge	0,37	3,39	1,27	29,1
Mamma	1,08		13,02	
Uterus	0,6		9,11	

Tab. 5: Vergleich der Malignomhäufigkeit bei den untersuchten Diabetikern mit der Malignomhäufigkeit in der bayerischen Bevölkerung (aus: 5)

Die wesentlich höhere Malignomhäufigkeit bei den Diabetikern muß man hier wohl der Tatsache zuschreiben, daß es sich um ein aus einer Klinik selektioniertes Personengut handelt. Um derartige Eventualitäten weitgehend auszuschalten, erschien es zweckmäßig, die Referenzprobe aus genau demselben Krankengut zu erstellen, dem auch die zu untersuchende Patientengruppe entstammt.

Im folgenden soll nun Tabelle 1 mit Tabelle 2 verglichen werden. Um die Zusammenhänge übersichtlich darzustellen, wird wiederum eine Auflistung von Daten durchgeführt und zwar in der Art, daß die jeweiligen Promillezahlen der Malignomträger der Referenzprobe durch die der Malignomträger mit Diabetes dividiert werden. Mit Hilfe dieser Quotienten kann nun in der folgenden Tab. 6 ein eventueller Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und der jeweiligen Malignomart abgelesen werden. Dabei bedeuten Werte um 1 eine Neutropie, d.h. kein Zusammenhang, da ja bei dem Quotienten 1 Dividend und Divisor, hier Malignomträgeranteil der Referenzprobe und Malignomträgeranteil unter den Diabetikern, gleich groß sind. Analog hierzu handelt es sich bei Werten, die um einiges größer sind als 1, um eine Dystropie und bei kleineren um eine Syntropie von D.m. und Krebs. Hierbei ist allerdings zu bedenken, daß der gleichen "Entfernung" vom Quotienten 1 nach oben und nach unten nicht die gleiche Wertigkeit zukommt: Ein Wert von beispielsweise 1,8 ($= 1 \text{ plus } 8/10$) liegt zwar genau so viel über 1 wie ein Wert von 0,2 ($= 1 \text{ minus } 8/10$) unter 1; der Wert 0,2 entspricht aber einem Fünftel vom Wert 1, während umgekehrt das Fünffache von 1 nicht 1,8, sondern 5 ($= 1 \text{ plus } 40/10$) ergibt.

	♂	♀	gesamt
Magen	1,3	1,2	1,2
Kolon + Sigma	0,3	1,8	1,1
Rektum	1,6	0,8	1,1
Pankreas	0,5	0	0,3
Bronchien	2	1,5	2,3
Prostata	1,9	-	2,4
Mamma	-	1,7	1,5
Uterus	-	0,4	0,4
Ovar	-	1	0,9
Leber	0,4		0,6
Gallenblase	2,1	1,5	1,7
Harnblase	1,1		2
Schilddrüse		0,5	0,9
Haut		1,6	1,8
Hypernephrom	1,1	3	2
Plasmozytom	2,1	2,3	2,3
Sonstige	1,4	1,8	1,7
Alle	1,5	1,4	1,4

Tab. 6: Malignomträger in ‰ der Referenzprobe dividiert durch
Malignomträger mit Dm. in ‰ der Diabetiker

Zur Erstellung eines Richtquotienten, ab dessen Größe eine Syntropie als signifikant bezeichnet werden kann, wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen. Dabei war das Konfidenzintervall das üblicherweise gebräuchliche von 95 %. Somit ergibt sich für die in der Arbeit vorliegenden Zahlen die tabellierte Grenze von 3,84. Um diese zu erreichen oder zu überschreiten, müßten die errechneten Quotienten einen Wert von 0,15, der den oben eingeführten Richtquotienten markiert, unterschreiten. Da dies nun für keinen unserer Fälle zutrifft und da auch kein Wert vorliegt dessen Höhe eine Dystropie rechtfertigen würde, kann mit den vorliegenden Fallzahlen noch kein statistisch haltbarer Zusammenhang der beiden Leiden postuliert werden. Dennoch sollen im folgenden die einzelnen Malignomarten in ihrer Häufigkeitsbeziehung zum Diabetes mellitus besprochen werden, um so wenigstens auf eventuelle Trends hinzuweisen, die man dann mit der vorliegenden Literatur vergleichen kann.

Magen-Darm-Trakt

Betrachtet man die ersten drei Zeilen der Tabelle 6, die ja im Magen-Darm-Trakt die Verhältnisse in Bezug auf die Fragestellung widerspiegeln, so kann man, zumindest bei Zusammenfassung der männlichen und weiblichen Fälle, keineswegs von einem Zusammenhang zwischen einem Diabetes und einem dort lokalisierten Karzinom sprechen. Auffällig aber ist der sehr kleine Quotient für das männliche Geschlecht im Be-

reich Kolon + Sigma von 0,3, dem ein relativ hoher von 2 beim weiblichen Geschlecht gegenübersteht. Das würde bedeuten, daß Männer mit einem D.m. eine erhöhte Malignomhäufigkeit aufweisen. Für diesen Sachverhalt konnte jedoch trotz computer-gestützter Literatursuche nicht ein bestätigendes Beispiel gefunden werden. Er könnte allenfalls irgendwie damit in Verbindung gebracht werden, daß in der Klinik, in der sich die Abteilung befindet, aus der das untersuchte Patientengut stammt, auch ein bekannter gastroenterologischer Bereich vorhanden ist.

Pankreas

Die Bauchspeicheldrüse, mit ihrer besonderen Beziehung zum Diabetes, weist bei beiden Geschlechtern einen Quotienten unter 1 auf und der Gesamtquotient beträgt 0,3. Dieser Trend zur Syntropie wird auch von anderen Autoren festgestellt (4, 11, 12, 13, 23, 25). MORGAN und MARTYAK unterstreichen dabei besonders das höhere Krebsrisiko für weibliche Diabetiker (15).

Der durchschnittliche Zeitraum der Diabetesdauer vor der Pankreas-Karzinomdiagnose beträgt bei den untersuchten Patienten 2,6 Jahre. In diesem Zusammenhang glaubt DÖRKEN aber annehmen zu dürfen, daß ein bis 6 Jahre vor dem Tod am Pankreaskrebs auftretender Diabetes in Anbetracht der langen Latenz der meisten Pankreaskarzinome noch als symptomatisch anzusehen sei (zit.n. 6). Dies läßt JORNS jedoch nur bei einem sich spät manifestierenden D.m. gelten, da bei einer sich frühzeitig bemerkbar machenden diabetischen Symptomatik pathologisch-anatomisch zumeist

eine Destruktion des Inselorgans vermißt wird. Auch ist die Erhaltung einzelner Inseln inmitten des wuchernden Krebsgewebes seit 1954 als "Stobbe-Phänomen" bekannt. Es läßt sich also vermuten, daß durch die Krebsentwicklung im Pankreas ein vorbestehender latenter D.m. manifest wird. Wegen der häufig frühzeitig verminderten Glukosetoleranz beim Pankreaskarzinom sollten also Toleranzprüfungen nicht unterlassen werden, da pathologische Werte bei alten Menschen aus stoffwechselgesunden Familien ein wichtiger Hinweis auf die Diagnose Pankreaskarzinom sein können (6).

Bronchien

Mit einer der höchsten unserer Quotienten tritt beim Bronchialkarzinom auf. Bei einem Gesamtwert von 2,3 kann man eine Syntropie ausschließen und muß sogar eine Dystropie in Betracht ziehen, was bedeuten würde, daß Diabetiker seltener an einem Lungenkrebs erkranken. Dieses Ergebnis kann darauf zurückgeführt werden, daß bei Zuckerkranken der Anteil besonders an Kettenrauchern wesentlich geringer ist, was schon ARMSTRONG und DOLL in ihrem Aufsatz (2) feststellten. Zur Verteilung auf die Geschlechter ist noch zu sagen, daß erwartungsgemäß auch unter den Diabetikern wesentlich mehr Männer an einem Bronchialkarzinom erkranken, wie aus Tabelle 2 zu entnehmen ist.

Prostata

Auch beim Krebs der Vorsteherdrüse ist der Quotient einer der größten in Tabelle 6. Um daraus aber eine Dystopie abzuleiten, obgleich keine entsprechenden neueren Statistiken gefunden werden konnten, ist er nicht groß genug.

Mamma

Mit einem Wert von 1,7 bzw. 1,5 in Tabelle 6 muß man beim Mamma-Karzinom davon ausgehen, daß es weder eine positive, noch eine negative Koinzidenz mit der Zuckerkrankheit aufweist. Auch ADAMI und RIMSTEN widersprechen in ihrer Studie der Hypothese, daß Diabetes einen Risikofaktor für Brustkrebs in der Postmenopause darstellt (1). Zu einem gegenteiligen Ergebnis kamen MUCK und seine Mitautoren (16) und auch RHOMBERG fällt in seinem Artikel über das metastasierende Mamma-Karzinom und den Diabetes mellitus der hohe Anteil diabetischer Frauen an der Gesamtzahl der Patientinnen mit Brustkrebs auf (20). Interessanterweise stellt er dort auch fest, daß der metastasierende Brustkrebs bei Frauen mit einem D.m. protrahiert verläuft. Ein weiteres Ergebnis ist die hohe Zahl günstiger Reaktionen auf eine Hormontherapie bei Diabetikerinnen. RHOMBERG bezeichnet deshalb auch das Zusammentreffen von Zuckerkrankheit und Mamma-Karzinom als eine prognostisch günstige Krankheitskombination.

Uterus

Einen neben dem Pankreas zweiten Ort, der bei Zuckerkranken gehäuft von einem Karzinom befallen wird, stellt die Gebärmutter dar. Für diese bei vielen Autoren nachzulesende Feststellung (3, 8, 10, 14, 17, 21, 22, 26) konnten auch in der vorliegenden Untersuchung Parallelen gefunden werden, wie Tabelle 6 darstellt. Vielfach wird in den obengenannten Literaturstellen von einer für Korpuskarzinompatientinnen charakteristischen Trias, bestehend aus Adipositas, Hypertonus und Diabetes mellitus, gesprochen. Von den entsprechenden Diabetikerinnen, die hier bearbeitet wurden, wiesen 66,7 % einen Hypertonus und 44,4 % eine Adipositas auf. Alle diese Patientinnen hatten die Menopause bereits hinter sich. Einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Adipositas und Korpuskarzinom nehmen SCHRAGE und WEGERLE insofern an, als nach der Menopause Fettgewebe der Ort einer extraglandulären Östrogenproduktion ist. Diabetes und Hypertonie sehen sie nur als eine Folge der Adipositas an (22). Diese Frage nach der Causalität wird auch von Neves-e-Castro und von MESTWERDT und KRANZFELDER zur Diskussion gestellt (14, 17). Keinen signifikanten Unterschied zwischen Endometriumkarzinompatientinnen und einer Kontrollgruppe konnten ORTNER, SATTLER und KLAMMER in Bezug auf das Auftreten eines Diabetes finden (18). Dieses Ergebnis schwächen sie aber selbst mit dem Hinweis auf ein zu geringes Patientengut und gegenteilige Meinungen anderer Autoren ab.

Ovar

Bei den Malignomen des Ovaries wiesen unsere beiden Vergleichsgruppen nur einen sehr geringen Unterschied auf, so daß man hier eine Neutropie annehmen muß. Zu diesem Ergebnis kamen auch LAU und seine Mitautoren in ihrem Bericht "Zur Epidemiologie des Ovarialkarzinomes" (9).

Leber

Als Träger von primären Leberzellkarzinomen konnten im vorliegenden Krankengut sowohl bei den Diabetikern als auch bei den Stoffwechselgesunden nur Männer registriert werden. Hierbei liegt der Quotient zum dritten Mal unter 1 und zwar bei 0,6. Das bedeutet, daß die an Leberkrebs erkrankten Diabetiker noch nicht die doppelte Häufigkeit der Krebspatienten der Referenzprobe aufweisen. Es ist daraus also keine Syntropie abzuleiten. Auch ist das Vorliegen einer solchen insbesondere deshalb nicht anzunehmen, weil im neueren Schrifttum kein anderer Rezensent, der von einer Koinzidenz der beiden Leiden spricht, gefunden werden konnte. Unter diesem Gesichtspunkt muß auch der nur für das männliche Geschlecht geltende Quotient von 0,4 gesehen werden.

Gallenblase

Bei den Karzinomen der Gallenblase und der Gallengänge kann ebenfalls kein Zusammenhang mit der Zuckerkrankheit gesehen werden. Lediglich ein

etwas hoher Wert von 2,1 beim männlichen Geschlecht könnte hier eine Dystopie andeuten. Aber auch JORNS findet bei einer Galle/Leber-Lokalisation von Krebserkrankungen nur eine Koinzidenz von 4,2 % zum Diabetes (6).

Harnblase

Tierstudien haben gezeigt, daß der bei Diabetikern häufiger gegebene Gebrauch von Saccharin die Entwicklung eines Blasenkrebses beeinflussen könnte (zit.n. 2). Diese Theorie kann aber mit einem Wert von 2 bei der Krebslokalisation Harnblase in unserer Tabelle 6 für den Menschen nicht bestätigt werden und auch andere Autoren können kein erhöhtes Blasenkrebsrisiko für Langzeitdiabetiker feststellen (2, 27).

Schilddrüse

Die Karzinome der Schilddrüse weisen mit einem Gesamtquotienten von 0,9 eine Neutropie auf. Dabei soll nicht unterlassen werden darauf hinzuweisen, daß bei den Diabetikern kein Mann, aber 6 Frauen davon befallen waren.

Haut

Unter die Malignome der Haut wurden auch die Basaliome mit aufgenommen. Von jenen waren unter den Diabetikern ebenfalls nur Frauen betroffen,

was wohl, wie auch beim Schilddrüsenkarzinom, auf das hohe Durchschnittsalter von über 70 Jahren zurückzuführen sein dürfte. Ein etwaiger Bezug des Hautkrebses zur Zuckerkrankheit muß hier wiederum verneint werden.

Niere

Der sehr hohe Quotient von 3 für das weibliche Geschlecht in der Rubrik Hypernephrom ist wahrscheinlich durch die geringe Fallzahl bedingt und damit kann auch hier von einer Neutropie ausgegangen werden. Eine syntrope Beziehung von D.m. und Hypernephrom, wie sie Arlene Finger KANTOR in einem Artikel erwähnt (7), läßt diese Untersuchung jedoch auf keinen Fall zu.

Plasmozytom

Nach Abzug der Steroiddiabetesfälle ergab sich für das Plasmozytom der relativ große Wert von 2,3. Aber die Möglichkeit einer sich daraus ergebenden Dystropie muß deshalb in Zweifel gezogen werden, weil sich für sie in der jüngeren Literatur kein bestätigendes Beispiel finden läßt.

Sonstige

In der Spalte "Sonstige" wurden verschiedene seltener aufgetretene Malignome, wie z.B. Knochenkrebs, Glioblastome, Karzinosen, Leukämie und Metastasen unbekannter Herkunft aufgenommen. Auch diese Gruppe weist ein neutropes Verhältnis zum Diabetes mellitus auf.

Alle

Wenn man nun alle Krebspatienten zusammenfaßt, so erhält man folgende Quotienten: 1,5 für die Männer, 1,4 für die Frauen und schließlich wieder 1,4 für beide Geschlechter zusammen. Diese Zahlen sprechen für eine Neutropie. JORNS legt in seinem Artikel zur "Koinzidenz von Diabetes mellitus und Karzinom" dar, daß sich in den letzten Jahren die Überzeugung von einem dystrophen oder neutrophen Verhältnis der beiden Leiden zueinander festigte (6). WICKLMAYR und MEHNERT sind in ihrem Aufsatz über "Diabetes und Karzinomvorkommen" zwar auch der Meinung, daß trotz kontroverser Daten der Literatur keine Beziehung zwischen D.m. und der Entwicklung einer Malignomkrankung bestehen dürfte, glauben dabei aber, aufgrund einer Studie der Joslin-Klinik und nach dem Stand des heutigen Wissens vor allem eine negative Koinzidenz ausschließen zu können (25). Beide Berichte stammen aus dem Jahre 1980 und nehmen Pankreaskarzinome (JORNS auch Endometriumkarzinome) aus. Daniel STOWENS hingegen glaubt an das Vorhandensein einer Beziehung zwischen Diabetes und Neoplasie, wie er in einem Brief in der Oktoberausgabe 1981 von "The Lancet" erklärt (24).

In dieser Untersuchung konnte eine gehäufte Koinzidenz des D.m. mit den Karzinomen von Pankreas und Endometrium nachvollzogen werden und es ergaben sich auch viele Beispiele für eine klare Neutropie zwischen D.m. und anderen Malignomen. Die des öfteren auftretende Tendenz zur Dystropie kann durch die meist gesundheitsbewußte Lebensweise und den häufigeren Kontakt des Zuckerkranken zu seinem Arzt, wodurch sonst

wirksame Risikofaktoren entschärft oder aufgehoben werden, erklärt werden. Zu den zwei groben Ausreißern der Tabelle 6, nämlich dem Darmkarzinom bei Männern und dem Hypernephrom bei Frauen, kann nur noch einmal auf das bereits dort gesagte verwiesen werden.

Alterszusammensetzung

Die Alterszusammensetzung des untersuchten Patientengutes ist aus Abbildung 1 und 2 zu ersehen. Das Durchschnittsalter der Referenzgruppe beträgt für die Frauen 69,3 und für die Männer 69,2 Jahre. In der Gruppe der Diabetiker mit Malignom liegt es etwas höher, nämlich bei 73 Jahren für das weibliche und bei 74,5 Jahren für das männliche Geschlecht. Dieser Umstand läßt sich wohl damit erklären, daß neben dem Malignom mit dem Diabetes mellitus, der hier vorwiegend ein Altersdiabetes ist, noch eine zweite, den späteren Lebensabschnitten zugeordnete Erkrankung vorliegt. Wenn man nun die Abbildung 1 und 2 vergleicht, so kann man feststellen, daß die Krebserkrankung sowohl für sich alleine, als auch in Verbindung mit der Zuckerkrankheit ihren Häufigkeitsgipfel im 7. Lebensjahrzehnt erreicht. Besonders auffällig ist hierbei der wesentlich größere Anteil an Frauen in der Gruppe der Diabetiker mit Malignom. Die Begründung hierfür ist das allgemein häufigere Auftreten der Zuckerkrankheit bei Frauen (siehe Zusammenstellung S. 10) und insbesondere das weiter vorne dargestellte gehäufte Auftreten des Endometriumkarzinomes bei der Zuckerkrankheit.

Ad II.

Im Hinblick auf Tabelle 3 soll untersucht werden, ob sich eine bestimmte Diabetes mellitus-Dauer herauskristallisieren läßt, nach der gehäuft Malignome auftreten. Wenn man sich nun die vorliegenden Zahlen ansieht, so kann man relativ leicht erkennen, daß kein derartiger Zusammenhang vorliegt. Diese Feststellung läßt sich auch dadurch erhärten, daß die Standardabweichungen im Vergleich zu den Mittelwerten immer sehr hoch liegen.

Um die oben gestellte Frage auch bei Zusammenfassung aller Krebslokalisationen zu untersuchen und um den Sachverhalt anschaulich zu machen, wurde der nun folgende Graph erstellt. Bei diesem ist die Anzahl der Fälle mit der jeweils gleichen Dauer zwischen Diabetes- und Malignomdiagnose gegen diese Dauer, die in Jahren angegeben wird, aufgetragen.

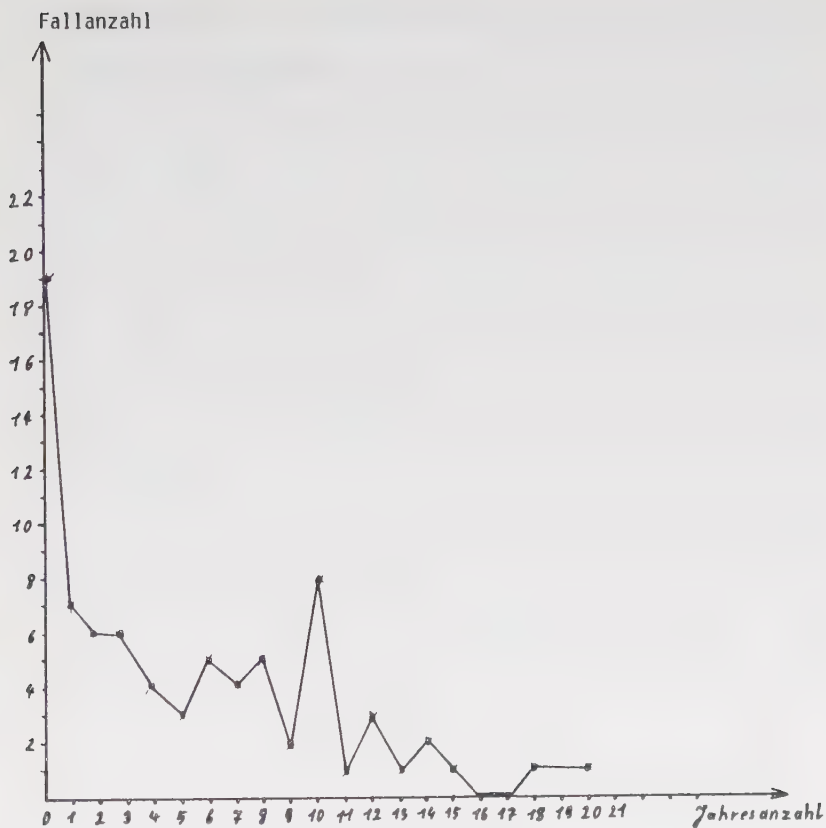


Abb. 3: Darstellung der Diabetesdauer vor Malignomdiagnose

Bei Begutachtung von Abb. 3 könnte man wegen der im großen und ganzen abfallenden Kurve zunächst zu der Meinung kommen, daß nach längerer Diabetesdauer das Risiko an einem Malignom zu erkranken abnehme. Diese Hypothese ist aber deshalb nicht zutreffend, weil das Abfallen der Kurve zwei ganz andere Gründe hat: Erstens ist der so häufig vorkommende Wert von 0 Jahren Diabetesdauer dadurch bedingt, daß der D.m. erst bei Klinik-einweisung wegen eines Karzinomes - oder auch umgekehrt - diagnostiziert wurde, obgleich er vielleicht schon länger bestanden hat und zweitens ist das hohe Durchschnittsalter des untersuchten Krankengutes dafür verantwortlich, daß viele schon länger zuckerkrankte Patienten ein eventuell noch auftretendes Malignom nicht mehr erlebten. Unter Beachtung dieser beiden Aspekte kann man aus dem Verlauf des Graphen keine weiteren Trends herauslesen und darf somit auch nicht von einer bestimmten D.m.-Dauer, nach der gehäuft Malignome auftreten, sprechen.

Ad III.

Wie schon weiter vorne erwähnt, wurde für die jetzt folgenden Vergleiche eine neue, der "Malignom-Diabetiker"-Gruppe in Alters- und Geschlechtsaufteilung genau entsprechende Referenzprobe von "Nur-Diabetikern" erstellt.

1. In Tabelle 4 wurde die Frequenz der verschiedenen Diabetes-Komplikationen in Form einer Gegenüberstellung von Malignom-Diabetikern und Referenzgruppe erfaßt. Dabei ergab sich für die Referenzgruppe eine Anzahl von insgesamt 284 Komplikationen gegenüber 303 bei den

"Malignom-Diabetikern". Dieser Unterschied ist nicht groß genug, um daraus irgendwelche Schlüsse auf eine Beziehung der Komplikationshäufigkeit zur Malignomhäufigkeit bei Zuckerkranken ziehen zu dürfen. Auch bei Aufschlüsselung in die einzelnen Komplikationsarten ergeben sich, abgesehen von zwei Ausnahmen, keine signifikanten Unterschiede. Diese beiden Ausnahmen sind die bluthochdruckbedingten renalen Erscheinungen und die diabetische Retinopathie, die bei den "Malignom-Diabetikern" zwei- bzw. dreifach so häufig auftraten. Zunächst ist man versucht dieses Phänomen, zumindest in Bezug auf die Nephropathie, mit der Affinität des in dieser Untersuchung ja auch aufgenommenen Plasmozytomes zur Niereninsuffizienz zu erklären. Diese Erklärung wird aber durch das Vorkommen nur eines derartigen Falles entkräftet. Da sich auch keine andere Deutung für das Auftreten der beiden Ausnahmen anbietet, müssen sie so stehenbleiben. Dennoch lassen es die Ergebnisse insgesamt wohl nicht zu, irgendeinen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Diabetes-Komplikationen und dem Auftreten von Krebserkrankungen bei Diabetikern zu konstruieren.

2. Die Frage nach einer Beziehung der Adipositas zum Malignom bei Diabetikern kann aufgrund der erstellten Zahlen nur verneint werden. Diese liegen nämlich mit 44 übergewichtigen "Malignom-Diabetikern" und 37 übergewichtigen "Referenzproben-Diabetikern" nicht allzuweit auseinander. Daß der Anteil der kachektischen Patienten bei ersterer Gruppe wesentlich höher liegt, bedarf wohl keiner Begründung.

3. Die Registrierung der jeweils angewandten Diabetestherapie ergab für die Referenzprobe in der Rubrik "oral" und "Insulin" einen etwas niedrigeren und in der Rubrik "Diät" einen etwas höheren Wert als für die Malignom-Diabetiker. Aber auch diese Unterschiede sind nicht groß genug, um daraus auf ein besonderes Krebsrisiko bei bestimmten Therapiearten oder auf irgendwelche andersgearteten Zusammenhänge schließen zu dürfen. Man könnte allenfalls in Versuchung geraten aus dem Umstand, daß Malignom-Diabetiker seltener eine "Nur-Diät" und häufiger ein Insulinpräparat erhalten, den Trend abzulesen, daß fehlendes Insulin und somit auch die Zuckerkrankheit eine Krebserkrankung nicht gerade fördern.
4. Bei der Überprüfung des Einflusses der Diabeteseinstellung auf die Malignomhäufigkeit wurden aus bereits angeführten Gründen nur die zwei Kategorien "gut" und "schlecht" verwendet. Zur Erläuterung sei noch erwähnt, daß die Erfassung dieser Einstellung nicht auf bestimmten Grenzwerten basiert, sondern, daß sie nach dem Eindruck, der nach Durchlesen der Krankenakte und insbesondere des Arztbriefes entstand, getroffen wurde.

Gegenüber 59,2 % der Referenzgruppe waren die Malignom-Diabetiker mit 63,2 % geringfügig öfter gut eingestellt. Aber auch hier ist der Unterschied nicht groß genug, um irgendwelche, das Thema betreffende Hypothesen bekräftigen zu können, insbesondere nicht die, daß schlecht eingestellte Diabetiker öfter an einem Malignom leiden als gut eingestellte, da ja nach den ermittelten Zahlen eher das Gegenteil der Fall wäre.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Malignomhäufigkeit bei 1984 Diabetikern ermittelt und geschlechtsspezifisch nach den einzelnen Malignomlokalisationsorten aufgeschlüsselt. Dabei konnte im Einklang mit der neueren Literatur bei Zuckerkranken eine erhöhte Frequenz an Malignomen für den Pankreas und das Endometrium uteri festgestellt werden. Da aber die Häufigkeit dieser beiden Malignomarten nicht hoch genug ausfiel, um auch im statistischen Sinne als signifikant bezeichnet werden zu können, ist eine Aussagekraft dieser erhöhten Frequenz lediglich in Verbindung mit parallel laufenden Ergebnissen anderer Autoren gegeben. Im Hinblick auf die übrigen erfaßten Krebsarten konnte die vielfach zitierte Neutropie der beiden Leiden im allgemeinen bestätigt werden.

Weiterhin wurden in der Arbeit noch folgende, interessant erscheinende Einflüsse berücksichtigt: Die Alterszusammensetzung des Patientengutes, die Häufigkeit der Diabeteskomplikationen, die Diabetesdauer, -therapie und -einstellung und die Häufigkeit einer Adipositas. Diese Gegebenheiten waren jedoch in Bezug auf die Fragestellung ohne Belang.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adami, H. O.,
Rimsten, A.:
Prevalence of hypertension and diabetes in breast cancer.
In: Clinical Oncology, 4
S. 243 - 9, 1978
2. Armstrong, B.,
Doll, R.:
Bladder cancer mortality in diabetics in relation to saccharin consumption and smoking habits.
In: British Journal of Preventive and Social Medicine, 29, S. 73 - 81, 1975
3. Dillinger, P.,
Koepe, H. W.:
Zur Koinzidenz von Diabetes mellitus und Endometriumkarzinom.
In: Medizinische Klinik, 74,
S. 284 - 7, 1979
4. Fraumeni, J. F.:
Cancers of the pancreas and biliary tract.
In: Cancer Research, 35, S. 3437 - 3446, 1975
5. Frentzel-Beyme, R.,
Leutner, R.,
Wagner, G.,
Krebsatlas der BRD, 1979,
Springer-Verlag

11. Levin, D. L.,
Connelly, R. R.,
Devesa, S. S.:
Demographic characteristics of
cancer of the pancreas: mortality,
incidence, and survival.
In: Cancer, 47, S. 1456 - 68, 1981
12. Levison, D. A.:
Carcinoma of the pancreas.
In: Journal of Pathology, 129
S. 203 - 23, 1979
13. Maruchi, N.,
Brian, D.,
Ludwig, J.,
Elveback, L. R.,
Kurland, L. T.:
Cancer of the pancreas in Olmsted
county, Minnesota, 1935 - 1974
In: Mayo Clinic Proceedings, 54.
S. 245 - 9, 1979
14. Mestwedt, W.,
Kranzfelder, D.:
Gegenwärtige Gesichtspunkte zur Epi-
demiologie und Ätiologie des Korpus-
karzinomes, Mitteilung.
In: Medizinische Klinik, 75
S. 333 - 336, 1980
15. Morgan, J. E.,
Martyak, S. N.:
Risk factors and early diagnosis
in pancreatic carcinoma.
In: American Journal of Gastroentero-
logy, 67, S. 257 - 60, 1977

16. Muck, B. R.,
Trotnow S.,
Egger, H.,
Hommel, G.:
Altered carbohydrate metabolism in
breast cancer and benign breast af-
fections.
In: Archiv of Gynäcology,
221, S. 83 - 91, 1976
17. Neves-e-Castro, M.:
The pathogenesis of endometrial
carzinoma.
In: Medical Hypotheses, 1,
S. 135 - 138, 1975
18. Ortner, A.,
Klammer, J.,
Sattler, K.:
Zur Epidemiologie des Endometrium-
karzinoms. Eine kontrollierte Studie
von 501 Fällen.
In: Geburtshilfe und Frauenheilkunde,
40, S. 624 - 34, 1980
19. Paveli'c, K.,
Ba'si'c, I.,
Paveli'c, J.:
Habituation of a mammary aplastic
carcinoma on diabetic conditions.
In: Journal of Cancer Research
and Clinical Oncology, 97,
S. 275 - 83, 1980
20. Rhomberg, W.:
Metastasierendes Mammakarzinom und
Diabetes mellitus - Eine prognostisch
günstige Krankheitskombination.
In: Deutsche Medizinische Wochen-

21. Salmi, T.: Endometrial carcinoma risk factors, with special reference to the use of östrogens.
In: Acta Endocrinologica (Suppl) (Copenhagen), 233, S. 37 - 43, 1980
22. Schrage, R., Wegerle, G.: Zur Diagnose des Korpuskarzinoms.
In: Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 36, S. 114 - 21, 1976
23. Schumm, D. E., Matthews, R. H.: Diabetes and cancer: a postulated relationship.
In: Medical Hypotheses, 5, S. 1353 - 1361, 1979
24. Stowens, D.: Diabetes and neoplasia (letter)
In: Lancet, 2, S. 989, 1981
25. Wicklmayr, M., Mehnert, H.: Diabetes und Karzinomvorkommen.
In: Deutsche medizinische Wochenschrift, 105, S. 249 - 50, 1980
26. Wittlinger, H., Hohlweg-Majert, P.: Zur Epidemiologie der Hyperplasien und des Adenokarzinoms des Endometrium Corporis Uteri.
In: Fortschritte der Medizin, 94, S. 1479 - 84, 1976

27. Editorial:

Saccharin and bladder cancer.

In: British Medical Journal, 3,

S. 610, 1975

LEBENS LAUF

Am 14. April 1954 wurde ich in Griesbach/Rottal als Sohn von Dr. Ferdinand Vohburger und seiner Ehefrau Maria, geb. Brunner, geboren.

Ab Herbst 1960 besuchte ich die Volksschule in Oberschleißheim bei München, trat 1965 in das Freisinger Dom-Gymnasium über und legte dort im Jahre 1974 die Reifeprüfung ab.

Um die Wartezeit auf einen Medizinstudienplatz sinnvoll zu überbrücken, leistete ich einen 2-jährigen Wehrdienst bei einer Sanitätseinheit ab und besuchte danach knapp 2 Jahre lang die Heilpraktiker-Fachschule in München.

Im November 1978 erhielt ich dann meine Zulassung zum Studium der Humanmedizin, das ich voraussichtlich im Herbst 1984 abschließen werde.

Ich bin seit September 1977 verheiratet und habe zwei Kinder.

